Baclofene et alcoolodépendance
Les conseils du Pr Jaury aux généralistes

À l'occasion du 8e Congrès de la médecine générale, le Pr Philippe Jaury, addictologue et coordinateur de l'étude « Bacloville » a livré son mode d'emploi de la prescription du Baclofene qui a récemment bénéficié d'une RTU dans l'alcoolo-dépendance.

● *« Le médicament miracle, ça n'existe pas et le problème de l'alcool ne se résume pas à la prescription d'un médicament »*, a souligné le Pr Jaury lors d'un atelier « baclofene » au programme du Congrès de la médecine générale qui s'est tenu la semaine dernière à Paris.

« Le baclofene ne se suffit pas à lui-même. Il ne guérit ni les traumatismes psychiques, ni la solitude, ni le mal de vivre, ni les difficultés relationnelles. C'est une bonne béquille, c'est une aide qui libère la pensée obsessionnelle de l'alcoolique, lui donne l'espace pour réfléchir et réorienter sa vie », résume le médecin généraliste addictologue, prescripteur de cette molécule hors AMM depuis 2008. Pour cet atelier, la salle bondée témoigne des fortes attentes et interrogations des omnipraticiens moins d'un mois après la publication de la recommandation temporaire d'utilisation du baclofène dans l'alcoolodépendance par l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM). *« Le baclofene est une molécule difficile à prescrire qui nécessite de s'adapter au patient »*, avertit le Pr Jaury. Le point de départ consiste à retracer l'histoire du patient avec l'alcool, le retentissement de sa consommation sur son quotidien, son travail, sa famille, ses antécédents thérapeutiques, psycho-pathologiques, ses autres problèmes médicaux éventuels, sa consommation d'autres substances psycho-actives. Cet entretien préalable


PHANIE

Le retentissement de l'alcool dans la vie quotidienne du patient doit être mesuré

indispensable dans la consultation est également l'occasion d'évaluer les objectifs du patient en termes de réduction ou d'arrêt de consommation d'alcool ainsi que son niveau de motivation à les atteindre.

Commencer par de petites doses

S'agissant du dosage du traitement, *« chaque patient est différent et nous ne connaissons pas encore de facteur prédictif de la dose efficace »*, indique le Pr Jaury qui préconise de se donner le temps pour trouver le bon traitement. *« Il faut en moyenne trois à quatre mois pour y arriver. Quelques fois cela marche en 6 mois, dans d'autres cas en quinze jours »*, poursuit l'addictologue qui rappelle qu'il n'est pas nécessaire de sevrer le patient pour initier une prise en charge par baclofene.

Pour minimiser les effets indésirables, le Pr Jaury commence par prescrire *« de toutes petites doses »* avant de les augmenter très lentement. *« Personnellement, je fais un demi-comprimé trois fois par jour pendant trois jours. Puis un comprimé, trois fois par jour pendant trois jours, puis un et demi et ainsi de suite… et je revois le patient à 6 comprimés au bout de deux semaines »*, explique-t-il. La posologie efficace atteinte sera maintenue de quelques semaines à quelques mois, avant d'amorcer une diminution progressive jusqu'à une dose d'entretien. Pour la première ordonnance, il faut s'inscrire dans le système RTU sur le site internet www.rtubaclofene.org. *« C'est théoriquement la règle, mais c'est tellement compliqué… »*, considère le Pr Jaury qui conseille vivement aux néo-prescripteurs de « baclo » de se former en consultant notamment le forum *« médecins »* de l'association Baclofène ou le site Internet du réseau addiction baclofène (RESAB).

Samuel Spadone

Avec les nouvelles recommandations américaines
Les équations de risque cardiovasculaire alidées en vie réelle

En 2013, les nouvelles recommandations américaines sur la prévention cardiovasculaire ont introduit une nouvelle équation de prédiction de risque. Une étude publiée dans le « JAMA » valide cette approche, en montrant que le risque ainsi calculé se vérifie à cinq ans.

● La plupart des études qui ont servi de base pour élaborer la Pooled Cohort Risk Equation imposée par les dernières recommandations du collège américain de cardiologie datent d'avant 2000. Or, il y a eu un net déclin de l'incidence des événements cardiovasculaires aux États-Unis lors des deux dernières décennies.

Paul Muntner, épidémiologiste à l'université de l'Alabama, et ses collègues, ont voulu vérifier que le risque cardiovasculaire prédit par cette équation n'était pas surévalué par rapport à l'incidence réelle des maladies. Pour y parvenir, ils se sont appuyés sur les données de l'étude REGARDS, menée entre 2003 et 2007, et dont les 30 000 patients ont été suivis pendant 5 ans. Ils ont ainsi pu comparer l'incidence calculée à partir des données d'inclusion, avec celle observée 5 ans plus tard.

Surestimation chez les plus menacés

Parmi les patients qui avaient un risque évalué à dix ans de moins de 5 %, l'incidence prévue était de 2 accidents cardiovasculaires pour 1 000 patients par an, pour une incidence observée de 2,2 accidents pour 1 000 patients par an. Dans le groupe classé comme étant le plus à risque (supérieur ou égal à 10 % à dix ans) l'incidence observée était significativement plus faible que celle prédite : 12,6/1 000 patients par an contre 17,8/1 000 patients par an. Il y avait donc bien une surestimation du risque dans ce groupe.

Les auteurs précisent cependant que cette différence était plus faible si l'on se limitait aux patients non diabétiques avec un taux de LDL- cholestérol compris entre 70 et 189 mg/dl ne prenant pas de statine. *« Un bon calibrage de l'équation de risque est particulièrement important dans ce sous-groupe, car c'est ce genre de patient chez qui la question de l'initiation d'un traitement par statine est la plus discutée. »*

En outre, très peu d'événements cardiovasculaires ont été observés chez les patients pour lesquels les statines n'étaient pas recommandées en prévention primaire, c'est-à-dire ceux dont le risque cardiovasculaire à 10 ans était inférieur à 7,5 % : 5,3/1 000 patients par an, significativement peu différent des 4,1/1 000 patients par an prévus à l'aide de l'équation.


SEBASTIEN TOUBON

Évaluer le risque avant de traiter

Enfin, les auteurs précisent que la capacité de l'équation de risque à prédire la survenue d'un événement cardiovasculaire était satisfaisante chez toutes les catégories de patients, y compris ceux issus des régions à risque, la « stroke belt » qui barre le sud des États-Unis de la Caroline du Nord à l'Arkansas.

Damien Coulomb

LA DIABÉTOLOGIE EN MÉDECINE GÉNÉRALE

À la hausse ou à la baisse
HbA1c : attention aux pièges

Élément incontournable du suivi des diabétiques, la mesure de l'HbA1c recèle toutefois quelques pièges, dans son dosage comme dans son interprétation.

● L'hémoglobine glyquée A1c (HbA1c) correspond à la fraction d'hémoglobine (Hb) exposée à la glycation non enzymatique de la partie N-terminale de la chaîne béta de l'Hb A en cas d'élévation de la glycémie (1, 2). Compte tenu de la durée de vie des érythrocytes (~120 jours), le taux d'HbA1c est influencé par les glycémies des quatre derniers mois, mais les glycémies des 30 jours précédents sont responsables de 50 % de sa valeur. L'HbA1c constitue l'outil incontournable du suivi des patients diabétiques, son niveau reflétant l'équilibre glycémique moyen des deus à trois mois passés. Les grandes études d'intervention menées dans le diabète de type 1 comme de type 2 ont bien démontré le lien entre HbA1c et complications du diabète, principalement microvasculaires.

Méthode de dosage

Le dosage de l'HbA1c s'est progressivement affiné et standardisé au fil des années. Toutes les méthodes de mesure doivent désormais être calibrées sur la méthode de référence de l'*International Federation of Clinical Chemistry* (IFCC), méthode coûteuse basée sur la spectrométrie de masse et réservée à quelques laboratoires dans le monde. En routine, la méthode la plus fiable est la chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC). Les résultats de l'HbA1c sont rendus classiquement en pourcentage d'Hb (valeurs normales idéalement entre 4 et 6 %) mais aussi désormais en unités IFCC (mmol/mol, c'est-à-dire mmol d'HbA1c/mol d'Hb) *via* une formule de conversion. Le dosage d'HbA1c présente une faible variabilité intra-individuelle (< 2 %) et peut être réalisé chez un sujet non à jeun.

Moyenne glycémique

L'étude ADAG menée chez 507 adultes diabétiques et non diabétiques a fourni une formule de référence permettant de définir le niveau glycémique moyen en fonction de l'HbA1c (3). Les laboratoires doivent aujourd'hui indiquer la glycémie moyenne correspondant à l'HbA1c, afin de permettre aux diabétiques de mieux appréhender leur niveau d'équilibre : par exemple, une HbA1c à 10 % signifie que la glycémie moyenne lors des 3 derniers mois était de 2,40 g/l. Cependant, environ 20 % des patients présentent des taux d'HbA1c plus bas ou plus élevés qu'attendus avec la formule prédictive. La relation entre moyenne glycémique et HbA1c est influencée par divers facteurs, notamment l'âge, l'origine ethnique, l'âge moyen des hématies, et la variabilité interindividuelle de l'intensité du processus de glycation, dont l'origine est surtout génétique (4). La répétition des hypoglycémies peut aussi diminuer l'HbA1c, qui peut ainsi être faussement rassurante chez un patient avec alternance d'hypo- et d'hyperglycémies.

Altérations de la mesure (1, 2)

Toute modification de l'érythropoïèse et/ou de la durée de vie des hématies va retentir sur la fiabilité du taux d'HbA1c. La présence de réticulocytes, en cas d'hémolyse, d'anémie aiguë ou d'hépatopathie chronique mais également un traitement par fer, EPO ou vitamine B12, ou une transfusion récente, peuvent sous-estimer l'HbA1c. À l'inverse, l'allongement de la durée de vie des hématies (âge avancé, alcoolisme, splénectomie, carence en fer, folates ou vitamine B12) augmente de façon artificielle l'HbA1c. Les médicaments capables d'induire une hémolyse peuvent entraîner une baisse de l'HbA1c : dapsone, interféron, ribavirine, antirétroviraux…

Les modifications de structure de l'Hb peuvent aussi fausser le dosage de l'HbA1c. Une proportion anormalement élevée d'Hb F (thalassémie) majore généralement le taux d'HbA1c, tandis que la présence d'une Hb S (drépanocytose) ou d'une Hb C vont sous-estimer sa valeur. Ces hémoglobinopathies sont aujourd'hui plus facilement dépistées grâce à la généralisation du dosage par HPLC.

Une anomalie de la glycation de l'Hb peut aussi être à l'origine d'une mauvaise estimation de l'HbA1c, comme dans les hémoglobinopathies, mais également en cas d'utilisation de fortes doses de vitamine C ou E, avec sous-estimation de l'HbA1c.

L'insuffisance rénale chronique est responsable d'une surestimation de l'HbA1c par accumulation d'Hb carbamylée pouvant interférer avec la méthode de dosage. La méthode de dosage de l'HbA1c peut être prise en défaut dans d'autres situations : à la baisse, en cas d'hypertriglycéridémie ; à la hausse en cas d'hyperbilirubinémie, d'utilisation de fortes doses d'aspirine ou de dérivés opiacés, ou en présence d'acétaldéhyde (alcoolisme chronique).

Quelles alternatives ?

Comme tous les dosages biologiques, celui de l'HbA1c peut être pris en défaut. Il faut connaître la notion de variabilité interindividuelle du processus de glycation et les nombreuses situations cliniques faussant son dosage ou sa valeur. Dans ces cas-là, l'autosurveillance glycémique est cruciale et permet d'éviter des erreurs potentiellement graves dans la prise en charge des patients. Le holter glycémique est aussi une option mais se heurte à des problèmes d'accessibilité. Le dosage de la fructosamine, mesurant toutes les protéines glyquées extracellulaires et reflétant la moyenne glycémique des 14-21 jours passés (normes usuelles 200-265 µmol/l) peut être utile, mais il manque de données solides pour une utilisation en routine. Son dosage peut être faussé à la baisse (hypoprotidémie, hyperbilirubinémie,…) ou à la hausse (hypothyroïdie) alors que l'insuffisance rénale chronique donne des résultats variables.

Pr Patrice Darmon

CHU Sainte Marguerite, Marseille.

(1) Wojtusciszyn A. Réalités cardiologiques; 2012.
(2) Chevalier N, et al. MHDN;mars 2014.
(3) Nathan DM et al. Diabetes Care 2008;31:1473-78.

